

UniversitätsSpital Zürich, Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Edouard Battegay

Betreuung der Masterarbeit: PD Dr. med. Markus Schneemann

Leitung der Masterarbeit: PD Dr. med. Markus Schneemann

Wirkung von Amphotericin B Deoxycholat (Fungizone®) als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden bei einem Patienten mit einer invasiven Aspergillose

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Yvonne Kreis (05-721-816)

Kalenderjahr 2013

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung
2.	Liste der verwendeten Abkürzungen
3.	Einleitung.....
4.	Invasive Aspergillose – Ursache, Klinik, Diagnose und Therapie
4.1.	Krankheitsbeschreibung
4.1.1	Invasive Aspergillose
4.1.2	Amphotericin B Deoxycholat
4.1.3	Studie von Eriksson et al.
4.2.	Fallbeispiel
4.3.	Durchgeführte Studien bis heute
5.	Schlussfolgerung.....
6.	Ethik
7.	Literaturverzeichnis
8.	Lebenslauf
9.	Erklärung über die Masterarbeit

1. Zusammenfassung

Einleitung: Die Pilzart *Aspergillus* kann beim Menschen verschiedene Krankheiten auslösen, von welchen vor allem die invasive Aspergillose gefürchtet wird [1, 2, 3, 4, 6, 7]. Oft wird diese Krankheit mit Amphotericin B Deoxycholat (Syn. Fungizone®) i.v. über vier Stunden behandelt (Syn. Schnellinfusion) [2, 6, 7]. Mögliche Nebenwirkungen sind Nausea, Emesis, Schüttelfrost und eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Deshalb wurde am UniversitätsSpital Zürich eine Studie von Eriksson et al. durchgeführt (ABSES = Amphotericin B Side Effects Study, Ref Nr), welche eine signifikant bessere Verträglichkeit ergab, wenn man das Medikament über 24 (Syn. kontinuierliche Infusion) statt über vier Stunden verabreichte. Seitdem werden Patienten am USZ bevorzugt mit einer kontinuierlichen Infusion behandelt, wobei bezüglich der Wirksamkeit dieser Methode nur sehr wenige Daten vorliegen. Das Ziel dieser Masterarbeit ist es deshalb, anhand eines Fallbeispiels wichtige Rückschlüsse auf die Wirksamkeit (Syn. efficacy) dieser Therapieform zu ziehen, um zukünftige Patienten effizienter behandeln zu können. Zudem spielen die Themen rund um die invasive Aspergillose, um das Medikament Amphotericin B Deoxycholat und die bisherigen Studien eine wichtige Rolle.

Die Person im beschriebenen Fallbeispiel wurde mithilfe vom KISIM, dem spitalinternen Klinikinformationssystem des UniversitätsSpital Zürichs, und geeigneten ICD Codes gesucht und zwar für den Zeitraum von 1999 – 2012. Zusätzlich wurde mit Hilfe von Fachärzten des Universitätsspitals Zürich nach entsprechenden Patienten gesucht.

Resultat: Die Erreger der Gattung Aspergillose kommen weltweit vor, wobei der häufigste Erreger der IA mit bis zu 90% *A. fumigatus* darstellt [2, 7]. Die infektiöse Form wird eingeatmet, wobei die Erreger beim Gesunden Individuum abgetötet werden [1, 2]. Bei immunsupprimierten Personen können sich die Pilze einnisten und teilweise invasiv ins Gewebe eindringen und somit das Krankheitsbild der IA auslösen [1, 2]. Definitionsgemäss gibt es vier Einteilungen der IA: Refraktäres Fieber, mögliche Pilzinfektion, wahrscheinliche Pilzinfektion und bewiesene Pilzinfektion. Die erste Diagnose beinhaltet Neutropenie Patienten, welche trotz Antibiotika für mehr als drei Tage Fieber entwickeln. Die zweite Diagnose wird anhand von klinischen Symptomen, durchgeführten Therapien oder bildgebenden Verfahren gestellt. Für die Diagnose der wahrscheinlichen Infektion braucht es zusätzlich zu den Kriterien der möglichen Infektion noch den

direkten oder indirekten Nachweis des Pilzes. Eine bewiesene Infektion zu diagnostizieren ist nur möglich durch den direkten Nachweis des Erregers aus sterilem Gewebe.

Amphotericin B Deoxycholat ist ein Medikament, welches als Antimykotika eingesetzt wird [2, 6, 7]. Es gehört zu den Polyenen und wird nach der intravenösen Verabreichung an Serumproteine gebunden. Sein Hauptangriffsziel ist das Ergosterol der Pilzzellen, wobei es nach Bindung an diese Struktur zu einem Fluss von Ionen kommt und die Zelle schliesslich zugrunde geht. Wie die infusionsabhängigen Nebenwirkungen (Syn. Akute NW) wie Nausea, Emesis oder Schüttelfrost zustande kommen, ist nicht geklärt. Die Niere (Syn. subakute NW) wird über zwei Mechanismen geschädigt: Indirekt über eine Erniedrigung des afferenten Blutstroms und direkt über die Schädigung des distalen Tubulus. Neuere, lipide Varianten von Fungizone® sind nachweislich weniger toxisch, doch aufgrund der (zu) hohen Preise werden sie kaum eingesetzt.

Die Studie von Eriksson et al. hat die NW und die Effizienz von Amphotericin B Deoxycholat über eine kontinuierliche und eine schnelle Infusion bei 80 Patienten untersucht. Die meisten Patienten litten an einer akuten myeloischen Leukämie. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen à 40 Personen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt die schnelle, die andere Gruppe die kontinuierliche Infusion. Die infusionsabhängigen NW traten in der kontinuierlichen Gruppe signifikant weniger auf und auch die Nierenfunktion wurde in dieser Gruppe weniger in Mitleidenschaft gezogen. Bezüglich der Effizienz sah man, dass nach drei Monaten in der schnellen Infusion noch 70% lebten, in der kontinuierlichen Infusion hingegen 90%. Eriksson et al. kamen nach der Studie zu folgendem Schluss: „Kontinuierliche Infusionen von Amphotericin B reduziert die Nierentoxizität und die infusionsabhängigen Nebenwirkungen ohne die Mortalität zu erhöhen.“

Die Patientin im Fallbeispiel ist aktuell 50 Jahre alt und sie leidet an einer AML, welche man Anfangs Februar 2010 diagnostiziert hat. Sie wurde nach dem Hovon / Sakk 92 Schema behandelt, was zwei Induktionszyklen, eine Konditionierungsphase und die anschliessende periphere Stammzelltransplantation beinhaltet. Sogleich nach dem Start des ersten Induktionszyklus fiel die Patientin in eine Neutropenie mit persistierendem Fieber, weshalb man mit Fungizone i.v. 50mg über 24 Stunden begann. Im NNH – CT wurde die Diagnose einer Pansinusitis gefestigt. Trotz einer Steigerung der Fungizone Dosis auf 80mg i.v. über 24 Stunden und einer zusätzlichen Voriconazol Therapie verbesserte sich die subjektive Nasensymptomatik (behinderte Nasenatmung) nicht. Im Verlaufs – CT sah man sogar eine Zunahme der Problematik. Die zwischenzeitliche

Knochenmarkspunktion zeigte keinen Nachweis mehr einer Leukämie. Ende März 2010 wurde schliesslich die Indikation für eine operative Sanierung der Nasenproblematik gestellt. Neben einer Infundibuloektomie und einer Conchotomie wurde eine partielle Ethmoidektomie durchgeführt. Die Biopsieentnahme zeigte schliesslich eine diffuse, teils gefässinvasive Pilzinfektion mit *A. flavus* und *A. niger*, wobei letzterer als Kontamination interpretiert wurde. *A. flavus* war in diesem Fall sensibel auf Posaconazol und Voriconazol. In der Direktmikroskopie und der PAS war der Pilz in Form von Hyphen ebenfalls nachweisbar. Zusätzlich zur Operation wurde die Voriconazol Dosis erhöht.

Nach der Operation hatte die Patientin immer noch starke Probleme mit der Nasenatmung und auch das NNH – CT Anfangs April zeigte einen eher zunehmenden Prozess der Pilzinfektion. Der zweite Induktionszyklus wurde deshalb mit einer verminderten Dosis und Dauer durchgeführt. Ende April stoppte man schliesslich Fungizone i.v über 24 Stunden. Im anschliessenden NNH – CT sah man erstmals eine Abnahme des Befundes. Auch klinisch bemerkte die Patientin eine stetige Verbesserung. Zu Beginn der Konditionierungsphase Ende Mai 2010 stellte man von Voriconazol auf Caspofungin aufgrund der möglichen Medikamenteninteraktionen um und die Patientin bekam Anfangs Juni die allogene periphere Stammzelltransplantation. Zeitgleich zur Transplantation startete man wieder mit Voriconazol. Nach der nachfolgenden Aplasiezeit beendete man die Therapie mit Caspofungin. Voriconazol wurde erst am 6. März 2012 gestoppt.

Nach der Transplantation berichtete die Patientin vor allem über epigastrische Schmerzen, weshalb die Nasenproblematik in den Hintergrund rückte. Das letzte Mal berichtet sie darüber Mitte Juni 2010. Das NNH – CT am 23. Juni 2010 zeigte keine Hinweise mehr für eine sichere Pansinusitis. Kurz darauf bekam die Patientin noch für einige Tage Amphotericin B Tabletten à 100mg, welche sie nach dem Schema 2-2-2-2 einnehmen musste. Im Winter 2010 / 2011 zeigte die Knochenmarkspunktion eine komplette Remission der AML. Am 15. November 2011 konnte die Pansinusitis im NNH – CT erstmals nicht mehr nachgewiesen werden. Auch das NNH – CT im August 2013 war vollkommen blande und die Patientin befindet sich laut der Knochenmarkspunktion vom Juni diesen Jahres noch immer in einer kompletten Remission der AML.

Das Thema Nausea und Emesis war für viele Monate ein Problem der Patientin. Auch nach dem Beenden der Therapie mit Amphotericin B klagte Sie über Übelkeit und Erbrechen. Erst gegen Ende des Jahres 2010 nahmen die Beschwerden kontinuierlich ab. Bezüglich des Fiebers konnte man deutlich sehen, dass die Patientin erst Anfangs März

richtig entfieberte. Mögliche Gründe sind die Pilzinfektion und die Chemotherapie. Nach dem zweiten Induktionszyklus bekam sie während zweier Tage Fieber, welches aber sofort unter Kontrolle war. Zu diesem Zeitpunkt hatte man die Pilzinfektion bereits operativ saniert, die Infusion lief aber noch. Ein NNH – CT wurde zu dieser Zeit nicht durchgeführt, um den Stand der Infektion zu sehen. Während der Konditionierungsphase war das Thema Fieber kein Problem, die Patientin hatte noch einmalig 38.8°C am Tage der Transplantation. Zu diesem Zeitpunkt lief die Infusion bereits nicht mehr und im NNH – CT sah man bereits eine Abnahme des Befundes. Die Nierenfunktion der Patientin stellte praktisch nie ein Problem dar. Änderungen der GFR fand man gegen Ende der Therapie mit i.v. Amphotericin B. Am 28. April 2010 sank die GFR auf 51 ml / min, wobei man einen Tag vorher mit dem Ausschleichen der Therapie begonnen hatte. Bezüglich der Studien ist zu bemerken, dass es bis heute wenige Studien gibt, die sich mit der kontinuierlichen Infusion bei bewiesener invasiver Aspergillose befassen.

Schlussfolgerung:

Die Patientin ist aktuell sowohl von der AML wie auch von der Pilzparanasitis geheilt. Die Effizienz der erfolgten Behandlung ist somit unbestritten. In wie weit die Infektion mit *A. flavus* ohne die Operation und ohne die weiteren Antimykotika in den Griff bekommen wäre, kann nicht beantwortet werden.

Bei den infusionsabhängigen Nebenwirkungen ist nicht unterscheidbar, ob sie von der Pilzinfektion, der Behandlung mit Amphotericin B oder der Chemotherapie kommen. Man hat deutlich gesehen, dass innerhalb der neun Wochen Therapie, die Nieren erst am Ende in Mitleidenschaft gezogen wurden.

Aufgrund der fehlenden Studien zu Therapien mit Amphotericin B i.v. über 24 Stunden in Kombination mit chirurgischen Eingriffen, sollte in diesem Bereich weiter geforscht werden.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

i.v. = intravenös

USZ = UniversitätsSpital Zürich

KISIM =

ICD =

IA = invasive Aspergillose

A.fumigatus = *Aspergillus fumigatus*

NW = Nebenwirkungen

AML = akute myeloische Leukämie

NNH = Nasennebenhöhlen

CT = Computertomographie

A.flavus = *Aspergillus flavus*

A.niger = *Aspergillus niger*

PAS = Periodic acid – Schiff

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

ABPA = allergische bronchopulmonale Aspergillose

CPA = chronische pulmonale Aspergillose

SAFS = severe asthma with fungal sensitisation

A.terreus = *Aspergillus terreus*

IPA = invasive pulmonale Aspergillose

ZNS = Zentralnervöses System

AG = Antigen

BAL = bronchoalveoläre Lavage

GM = Galactomannan

PCR = Polymerase Chain Reaction

EPO = Erythropoetin

BMJ = British Medical Journal

HIV = human immunodeficiency virus

GCSF = granulocyte colony stimulating factor

Pat. = Patient / Patientin

EKG = Elektrokardiogramm

HLA = Human Leukocyte Antigen

GvHD = Graft-versus-Host-Disease

RIC = reduced-intensity conditioning

ATG = anti-thymocyte globulin

3. Einleitung

Die Erreger der Gattung *Aspergillus*, welche zu den Pilzen gehören und weltweit vorkommen, können verschiedene Krankheiten auslösen, welche Aspergillosen genannt werden [1, 2, 3, 4, 7]. Dazu gehören die invasive Aspergillose (Syn. IA, Syn. invasive aspergillosis), die allergische bronchopulmonale Aspergillose (Syn. ABPA, Syn. allergic bronchopulmonary aspergillosis) und die chronische pulmonale Aspergillose (Syn. CPA, Syn. chronic pulmonary aspergillosis) zu welcher das Aspergillom, die chronische kavitäre pulmonale Aspergillose und die chronisch fibrosierende pulmonale Aspergillose gehören [1, 2, 3, 4, 7]. Weiterhin kann es bei Asthma Patienten das sogenannte SAFS (Syn. Severe asthma with fungal sensitisation) auslösen [1, 2, 3, 4, 5]. Daneben können die Keime sowohl zu einer einfachen Kolonisation wie auch zu einer schweren Toxikose führen [7]. Je nachdem wie es um den Immunstatus einer Person steht, welcher mit den Erregern in Kontakt kommt, kann sich ein unterschiedliches Krankheitsbild manifestieren [1, 2, 3, 4, 7]. In dieser Masterarbeit wird das Augenmerk auf die invasive Aspergillose gelegt, welche vor allem bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem vorkommt [1, 2, 6, 7].

Die Zahl der Erkrankten an invasiver Aspergillose hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen [6]. Hauptverantwortlich dafür ist die stetig ansteigende Zahl an immunkomprimierten Personen. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität ist eine zeitgerechte Diagnose und Therapie unbedingt erforderlich [2, 6, 7]. Auch bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich eine zunehmende Wichtigkeit bezüglich invasiver Aspergillosen, da auch bei diesem Patientengut die Morbidität und Mortalität sehr hoch ist.

Obwohl die gängigsten Medikamente teils schon seit vielen Jahren auf dem Markt sind, gibt es anhand durchgeführter Studien immer wieder Diskussionsbedarf, welches Medikament zu welchen Zeitpunkt und in welcher Dosierung gegeben werden sollte [2, 6, 7]. Eines der am häufigsten gebrauchten Antimykotika bei invasiver Aspergillose ist Amphotericin B Deoxycholat, welches in den meisten Industrieländern intravenös über vier Stunden verabreicht wird [2, 6, 7]. Das Medikament führt bei sehr vielen Patienten zu infusionsabhängigen Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen. Zudem wirkt das Medikament in einigen Fällen nierentoxisch, was eine Hämodialyse nach sich ziehen kann.

Aufgrund dieser starken Nebenwirkungen wurde 2001 am UniversitätsSpital Zürich eine Studie (ABSES = Amphotericin B Side Effects Study, REF-Nr.!) durchgeführt, welche die Verträglichkeit von Amphotericin B bei invasiver Pilzinfektion untersucht hat. Das Medikament wurde dabei als Infusion über vier (Syn. Schnellinfusion) oder über 24 (Syn. kontinuierliche Infusion) Stunden verabreicht. Das Ergebnis der Studie ergab eine signifikant bessere Verträglichkeit der Infusion über 24 Stunden. Es wurde beobachtet, dass sowohl die infusionsabhängigen NW wie auch die Nierentoxizität in der kontinuierlichen Gruppe weniger häufig vorkamen. Seitdem werden Patienten am Universitätsspital Zürich bevorzugt mit einer kontinuierlichen Infusion behandelt.

Bezüglich der Wirksamkeit der 24 Stunden Infusion liegen aktuell nur wenige Daten vor. Die folgende Arbeit beschreibt deshalb eine Patientin mit einer kontinuierlichen Infusion bei bewiesener invasiver Aspergillose, wobei der Schwerpunkt auf der Wirksamkeit liegt. Zusätzlich wird das Gebiet rund um das Thema Aspergillose mit dem Krankheitsbild der invasiven Aspergillose und deren Behandlung mit Amphotericin B Deoxycholat eine wichtige Rolle spielen.

Die dargestellte Person im Fallbeispiel wurde mithilfe vom KISIM, dem spitalinternen Klinikinformationssystem des UniversitätsSpital Zürichs, und geeigneten ICD Codes gesucht und zwar für den Zeitraum von 1999 – 2012. Zusätzlich wurde mit Hilfe von Fachärzten des Universitätsspitals Zürich nach entsprechenden Patienten gesucht.

4. Invasive Aspergillose – Ursache, Klinik, Diagnose und Therapie

4.1 Krankheitsbeschreibung

4.1.1 Invasive Aspergillose

Die IA ist die wahrscheinlich gefürchtetste aller Aspergillosen, da sowohl die Diagnose wie auch die Therapie eine Herausforderung darstellen [6, 7]. Unbehandelt führt sie bei bis zu 90 – 95% zum Tode [2].

Die Erregeranzahl wird heute auf circa 200 geschätzt. Man weiss jedoch, dass die meisten dieser Keime keine Krankheiten beim Menschen auslösen. Nur wenige haben das Potenzial, gefährlich zu werden. Sehr viele Menschen haben in ihrem Leben Kontakt zu diesen Keimen, da sie sich in Pflanzenabfällen, dem Kompost, der Erde, den Wassersystemen und der Luft wiederfinden [1, 7]. Speziell in Entwicklungsländern, in welchen die hygienischen Standards teils mangelhaft sind, können sie sich gut vermehren. Der mit Abstand häufigste Erreger der IA ist mit circa 80 – 90% *Aspergillus fumigatus*. Daneben spielen *A. flavus*, *A. terreus* und *A. niger* eine wichtige Rolle. Alle Aspergillus Arten sehen unter dem Mikroskop sehr ähnlich aus, weshalb man sie so gut erkennen kann. Von den septierten Hyphen gehen Konidiophoren ab, welche in einem Bläschen münden. An diesen sind die Konidien angebracht, welche die infektiöse Form darstellen. Durch Inhalation treten die Keime in den Körper ein und besiedeln entsprechend der Eintrittspforte vor allem die oberen und unteren Atemwege, wie die Nebenhöhlen, die Luftröhre und die Lungen [1, 2, 3, 4]. Sobald die Konidien im Gewebe angekommen sind, wandeln sie sich zu Hyphen um, welche invasiv ins Gewebe und die Blutgefässe eindringen können und somit das Krankheitsbild der IA auslösen. Neben der Lunge (Syn. invasive pulmonary aspergillosis, Syn. ipa), welche mit 85% der Hauptort der invasiven Pilzinfektion ausmacht, können die Erreger in weiteren Systemen auftreten wie dem ZNS, der Niere, der Leber und sehr selten dem Herzen, Knochen und Augen [2, 3, 4, 6]. Gelegentlich sind die ersten Symptome neurologische Ausfälle. Die Hauptanzeichen einer IA sind unspezifische Symptome wie Husten, Brustschmerzen oder persistierendes Fieber.

Bei einem gesunden Individuum werden verschiedene Abwehrsysteme gestartet, sobald infektiöse Konidien via Luftweg eindringen [2]. Die erste Barriere stellt die Schleimhaut der Luftwege dar, welche vor allem die grösseren Aspergillus – Arten abfängt. Da-

nach werden entzündliche Reaktionen gestartet. Zuerst werden die ortsständigen Makrophagen rekrutiert, welche verschiedene Mediatoren ausschütten. Später gelangen neutrophile Granulozyten sowie Monozyten an den Ort des Geschehen und die zelluläre Abwehr wird initialisiert. Sobald das menschliche Immunsystem seiner Aufgabe nicht mehr nachkommen kann, erhöht sich das Risiko für eine IA enorm [1, 2, 6, 7]. Die wichtigsten Risikofaktoren sind deshalb Erkrankungen, in denen Abwehrzellen betroffen sind [1, 2, 6]. Dazu gehören die Neutropenie, eine Glukokortikoidtherapie, die seltene septische Granulomatose, immunsupprimierende Medikamente, eine anderweitig schwere Erkrankung und ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus [1, 2, 6, 7]. Bei der Neutropenie entscheidet ebenso wie bei der Glukokortikoidtherapie die Schwere bzw. die Menge und die Dauer der Therapie über den weiteren Krankheitsverlauf [6]. Grundsätzlich gilt, je mehr und je länger diese Stadien dauern, umso eher erkrankt der Mensch an einer IA [6]. Die Patienten, welche deshalb an einer IA leiden, sind oft schwerkrank [6].

Der wichtigste Aspergillus – Erreger ist *Aspergillus fumigatus*. Er besitzt eine Reihe von Eigenschaften, welche ihn widerstandsfähiger gegen Umwelteinflüsse machen. So kann *A. fumigatus* zwischen Temperaturen von 20 – 48°C überleben, weshalb der menschliche Körper mit circa 37°C eine ideale Umgebung darstellt. Zusätzlich verhindert ein eigens sezernierter Biofilm, der ihn resistent macht gegen externe Einflüsse, wie beispielsweise das menschliche Immunsystem oder ein Antimykotikum. Ein sehr wichtiger Sekretionsmetabolit ist Gliotoxin. Seine Rolle ist bis heute noch unklar, man vermutet, dass es die neutrophilen Granulozyten torpediert. Folglich wird das menschliche Immunsystem geschwächt. Zusätzlich können eindringende Konidien aufgrund ihrer kleinen Grösse von geschätzt 2 -3 µm relativ gut die Schleimhaut der Luftwege überwinden.

Im Bereich der Diagnosen versucht man für die IA immer bessere und frühere Marker zu finden, welche auf eine Erkrankung hinweisen, da eine unverzügliche Diagnose mit anschliessender Therapie lebensrettend sein kann [6, 7]. Das Krankheitsbild der IA wird international in vier unterschiedliche Arten aufgeteilt. Hier sollen diese anhand der pulmonalen invasiven Aspergillose um die Gruppe der EOTRC/MSG (Syn. European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) dargestellt werden, da diese in sehr vielen Studien erwähnt wird.

Refraktäres Fieber: Dazu gehören Patienten, welche an einer Neutropenie leiden (Definition: weniger als 500 Neutrophile / μ l) und trotz Antibiotikatherapie für mehr als drei Tage Fieber entwickeln (Körpertemperatur 1x > 38.4°C oder 2x innert 1 Stunde > 38.0°C; Temperaturwerte unabhängig vom Messort).

Mögliche pulmonale Pilzinfektionen: Dieses Patientengut braucht definitionsgemäss eine Neutropenie (Definition: weniger als 0.5×10^9 Neutrophile / L, länger als 10 Tage, muss mit dem Beginn der Pilzinfektion übereinstimmen). Weitere Kriterien sind eine allogene Stammzelltransplantation, Personen welche mehr als 3 Wochen Prednisolon einnehmen mussten (Definition: 0.3 mg / kg / Tag, ausgenommen ABPA Patienten), eine Behandlung mit T-Zell Immunsuppressoren oder Nukleosidanaloga (Definition: in den letzten drei Monaten) und schwere, angeborene Immunsystemfehler. Klinisch imponieren diese Patienten mit typischen Zeichen im thorakalen CT oder einer Infektion der Trachea und Bronchien, sowie dem ZNS und der Nasen- und Nasennebenhöhlenregion.

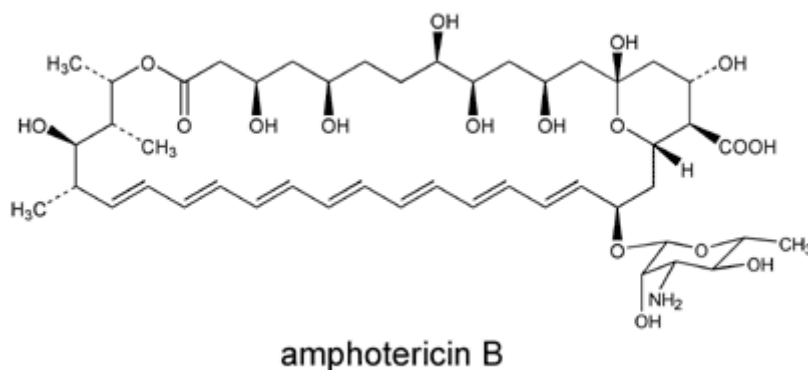
Wahrscheinliche pulmonale Pilzinfektionen: Diese Patienten brauchen zusätzlich zu den Kriterien der möglichen Pilzinfektion noch den direkten oder indirekten Nachweis des Schimmelpilzes. Direkt via Zytologie, Mikroskopie und Kultur, indirekt via Galactomannan AG in der BAL, im Liquor, im Plasma oder Serum. Galactomannan ist ein Bestandteil der Zellwand von Aspergillus – Arten und wird während der Produktion der Hyphen hergestellt.

Bewiesene pulmonale Pilzinfektionen: Die Diagnose durch den Nachweis aus sterilem Gewebe gestellt. Dazu gehören Mikroskopie, Zytopathologie und die Histopathologie. Voraussetzung ist eine Biopsie oder eine Nadelaspiration. Das Material aus einer BAL, einer Nasennebenhöhle oder dem Urin ist nicht zulässig.

Bezüglich der Diagnosestellung sollte einiges beachtet werden. Aufgrund der langen Wartezeit der Kultur und die falsch negativen Resultate durch die Mikroskopie wird heutzutage das Augenmerk vermehrt auf den GM – Test und auch die PCR gelegt [7]. Vor allem Kombinationen der einzelnen Verfahren können die Spezifität und Sensitivität erhöhen. So haben beispielsweise PCR und GM – Test zusammen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eine sehr hohe Spezifität gezeigt. Doch auch diese drei Diagnoseverfahren haben ihre Tücken. So ist der aktuell limitierende Faktor des GM – Tests ein falsch positives Resultat, verursacht durch Antibiotikaeinnahme [7].

4.1.2 Amphotericin B Deoxycholat

Es gibt bis heute verschiedene Medikamente welche im Kampf gegen Aspergillosen und andere Pilzinfektionen wie beispielsweise Candidosen eingesetzt werden [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Dazu gehören Polyene (Amphotericin B Deoxycholat, liposomales Amphotericin B (Syn. Ambisome, Syn. L-AMB), Amphotericin B Colloidal Dispersion (Syn. Amphocil, Syn. Amphotec, Syn. ABCD), Amphotericin B Lipid Complex (Syn. Abelcet, Syn. ABLC)), Azole (zum Beispiel Fluconazole, Itraconazol, Ketoconazole, Voriconazol), Glucan Synthese Inhibitoren (Syn. Echinocandine, wie beispielsweise Caspofungin), Allylamine (zu den Vertretern gehört Amorolfine), Antimetaboliten wie Flucytosine und weitere Antimykotika [2, 3, 5, 6, 7]. Die hier genannten Beispiele stehen stellvertretend für weitere Medikamente, dessen Aufzählung als nicht relevant für diese Arbeit angesehen werden [2, 3, 5, 6, 7]. Eine chirurgische Therapie bietet aufgrund der schwer erkrankten Patienten nur eine limitierte Option dar [6]. Sie wird vor allem bei Patienten durchgeführt, bei welchen die grossen Gefässe in der Lunge sowie die Bronchien betroffen sind [6]. Bei Gefässinvasion kann sich zudem eine Hämoptysis entwickeln [6]. Sobald der Erreger disseminiert ist, stellt die chirurgische Variante keine sinnvolle Therapiemöglichkeit mehr dar [6].



Amphotericin B Deoxycholat gehört zu den älteren Antimykotika. Der Wirkstoff ist seit fast 60 Jahren bekannt und gehört, wie oben erwähnt, zu den sogenannten Polyenen [6]. Er wurde erstmals aus dem Bakterium *Streptomyces nodosum* gewonnen. Amphotericin B wird im klinischen Alltag zusammen mit dem Gallensalz Deoxycholat ge-

braucht, um den schlecht wasserlöslichen Wirkstoff intravenös verabreichen zu können. Nach der Injektion diffundiert der Zusatzstoff weg und Amphotericin B kann an Proteine im Blut binden. Nur weniger als 5 % des Wirkstoffes bleibt dabei ungebunden und kann seiner Funktion deshalb nicht nachkommen. Durch das Venensystem kann das Medikament in alle Organsysteme verteilt werden, unter anderem in die Niere, woraufhin es zu nephrotoxischen Reaktionen kommen kann. Am Ort der Entzündung angelangt, bindet Amphotericin B das Ergosterol der Zellwand von Aspergillus – Arten, welches ein Hauptbestandteil der Zellwand darstellt. Nach der Bindung kommt es zu Porenbildungen und einem nachfolgenden Strom von Ionen, weshalb die Pilzzelle schliesslich zu Grunde geht. Da Ergosterol genau wie Cholesterol zu den Sterolen gehört, kann bei einem Überschuss das menschliche Cholesterol gebunden werden, weshalb multiple Schäden am Körper entstehen können.

Das Hauptproblem dieses Medikamentes, weshalb auch die Studie von Eriksson et al durchgeführt wurde sind die Nebenwirkungen. Durch die venöse Verabreichung von Amphotericin B Deoxycholat kommt es einerseits zu infusionsabhängigen NW (Syn. akute NW) und zu Nierenschädigungen (Syn. subakute NW). Zu den infusionsabhängigen NW zählen Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen. Der dazugehörige Pathomechanismus ist noch nicht geklärt, man vermutet, dass durch die Infusion Zytokine und andere Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. Die Nierentoxizität kommt durch zwei verschiedene Mechanismen zustande. Einerseits wird die Niere indirekt geschädigt, indem der afferente Blutstrom vermindert wird, was eine erniedrigte GFR und ein höheres Serum-Kreatinin mit sich zieht. Andererseits wird der distale Tubulusanteil direkt geschädigt, was eine Hypokaliämie, Hyponatriämie und eine Azidose auslösen kann. Aufgrund der starken Nebenwirkungen entstanden im Laufe der Jahre die drei neuen, lipiden Variationen von Amphotericin B. (Dazu gehören wie oben erwähnt das liposomale Amphotericin B, Amphotericin B Colloidal Dispersion und Amphotericin B Lipid Complex). Sie senken nachweislich die Nierentoxizität, wobei Ambisome zusätzlich die infusionsabhängigen NW reduziert. Da diese neueren Medikamente circa zehnmal mehr kosten, werden sie nicht als Goldstandard verwendet, obwohl dies einige praktizierende Ärzte fordern. Seltene NW sind normochrome, normozytäre Anämie durch die Zerstörung der EPO-produzierenden Zellen in der Niere, Thrombophlebitis am Ort der Infusion und Thrombozythämie.

Die Richtlinien am Universitätsspital Zürich sind aktuell folgendermassen: Sobald eine mögliche oder eine klar diagnostizierte Aspergillose vorliegt, kann entweder mit Voriconazol oder mit Amphotericin B gestartet werden. Zusätzlich muss immer ein infektiologisches Konsilium erfolgen. Voriconazol kann im Gegensatz zu Amphotericin B oral eingenommen werden, sofern dafür keine Kontraindikationen bestehen. Ansonsten ist eine intravenöse Gabe vorgesehen. Die Dosis beträgt 1mal 6 mg / kg, welche am ersten Tag alle 12 Stunden gegeben werden darf. Danach wird die Dosis auf 4 mg / kg / KG / Tag reduziert. Wichtig bei der Voriconazolgabe ist die Kontrolle des Plasmaspiegels. Die Amphotericin B Deoxycholat Dosis beträgt 0.7 – 1 mg / kg / Tag, welche intravenös über 24 Stunden gegeben wird, wobei man eher zu 1 mg / kg / Tag tendiert. Nach dem erfolgreichem Anschlagen der Therapie soll mittels einer oraler Voriconazoldosis weitergemacht werden. Diese beträgt 400 mg / Tag. Alternativ kann eine äquivalente Dosis an Itraconazol gegeben werden. Auch hier soll eine Kontrolle des Plasmaspiegels erfolgen, sowie ein Augenmerk auf der möglichen Interaktion der Azole liegen.

4.1.3 Studie von Eriksson et al.

Da die Studie von Eriksson et al. massgeblich für das Erstellen dieser Masterarbeit verantwortlich ist, soll sie in diesem Kapitel genau erörtert werden. Die Arbeit wurde von Urs Eriksson, Burkhard Seifert und Andreas Schaffner unter dem Titel „Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial“ 2001 im BMJ veröffentlicht. Ziel dieser Studie war es, eine kontinuierliche Infusion von Amphotericin B Deoxycholat mit der Standardinfusionsdauer von vier Stunden, insbesondere bezüglich Nebenwirkungen, zu vergleichen. Daneben wurden auch wichtige Rückschlüsse auf die Effizienz des Medikamentes gezogen.

Die Studie, welche am Universitätsspital Zürich durchgeführt wurde, schloss 80 Patienten mit ein. Die meisten Patienten litten unter einer akuten myeloischen Leukämie. Andere Erkrankungen waren akute lymphatische Leukämien, Lymphome, solide Tumoren, HIV und nicht näher genannte Probleme. Über 90% der Teilnehmer litten an einer Neutropenie, welche definiert war als Neutrophile < 500/ul. Sie wurden auf je zwei Gruppen à 40 Personen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt die schnelle Infusion über vier Stunden, die zweite die langsame Infusion über 24 Stunden. In der ersten Gruppe litten drei Personen an einer bewiesenen Pilzinfektion, in der zweiten Gruppe

sieben. Indikationen für eine Therapie waren refraktäres Fieber, eine mögliche, wahrscheinliche oder bewiesene Pilzinfektion. In den weiteren Merkmalen waren sich die Gruppen sehr ähnlich, wie folgende Aufzählung darstellt. (Um keine Verwechslungen zu erzielen, wird die Gruppe, welche die Infusion über vier Stunden bekam immer als die erste Gruppe angesehen und diejenige mit der Infusion über 24 Stunden immer als die zweite Gruppe):

Merkmale der Patienten / Patientinnen	1. Gruppe (4h)	2. Gruppe (24h)
Durchschnittsalter	46 Jahre	47 Jahre
Durchschnittliche Behandlungsdauer	12 Tage	16 Tage
Durchschnittliche Maximaldosis pro Tag	0.95 mg / kg	0.96 mg / kg
Durchschnittliche Dosis (insgesamt)	10.8 mg / kg	14.3 mg / kg
Behandlung mit Aminoglykosiden	18 Pat.	22 Pat.
Behandlung mit Vancomycin	10 Pat.	11 Pat.
Behandlung mit Diuretika	18 Pat.	16 Pat.
Behandlung mit GCSF	13 Pat.	18 Pat.

Potenzielle Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen sofern eine Niereninsuffizienz bestand, welche definiert wurde als ein Serum Kreatinin > als 300µmol/l. Zusätzlich konnten keine Personen teilnehmen, welche in den letzten sieben Tagen eine systemische Therapie mit Amphotericin B bekamen. Die zu erwartenden Nebenwirkungen wurden ebenso wie die Temperatur, die Elektrolyte und das CRP laufend überprüft. Zusätzlich wurden die Patienten regelmässig befragt und sie mussten täglich einen Fragebogen ausfüllen. Auch die Unterlagen der Krankenschwestern wurden regelmässig auf Nebenwirkungen überprüft. Die Durchführung fand aufgrund der praktischen Durchführung nicht geblindet statt.

Im Verlaufe der Behandlung mussten 9 Patienten aus der ersten Gruppe sowie ein Patient aus der zweiten Gruppe die Behandlung abbrechen. Der Patient in der Gruppe mit der kontinuierlichen Infusion wurde aufgrund einer refraktären Leukämie dazu gezwungen. In der anderen Gruppe war es davon einer, ein weiterer brach die Teilnahme auf-

grund von schweren NW aufgrund der Behandlung ab. Die restlichen sieben Patienten verstarben. Nach dem Ende der Behandlung lebten nach drei Monaten noch 26 Patienten der ersten Gruppe und 35 Patienten der zweiten Gruppe.

Nebenwirkungen, welche während der Behandlung auftraten, sind unten zusammengefasst:

Akute Nebenwirkungen	1. Gruppe (4h)	2. Gruppe (24h)
Fieber am 1. Tag (Definition: über 39.3 ° C Kerntemperatur)	21 Pat.	10 Pat.
Schüttelfrost am 1. Tag / und insgesamt betrachtet	21 Pat. / 25 Pat.	5 Pat. / 8 Pat.
Erbrechen am 1. Tag / und insgesamt betrachtet	14 Pat. / 24 Pat.	4 Pat. / 11 Pat.
Kopfschmerzen am 1. Tag / und insgesamt betrachtet	4 Pat. / 11 Pat.	0 Pat. / 4 Pat.
Andere NW am 1. Tag / und insgesamt betrachtet	1 Pat. / 8 Pat.	0 Pat. / 2 Pat.
Meperidin nach den ersten 24 Stunden (am 1. Tag durfte kein zusätzliches Medikament gegeben werden, gilt auch für die nachfolgenden zwei Medikamente)	20 Pat.	6 Pat.
Steroide	18 Pat.	3 Pat.
Acetaminophen	30 Pat.	19 Pat.

Subakute Nebenwirkungen	1. Gruppe (4h)	2. Gruppe (24h)
Durchschnittliche Serum Kreatinin Konzentration zu Beginn der Studie	78 µmol / l	78 µmol / l
Durchschnittliche maximale Serum Kreatinin Konzentration während der Studie	1.62 µmol / l	1.25 µmol / l

(Basis)		
Durchschnittliche Serum Kreatinin Konzentration am Ende der Studie (Basis)	1.55 $\mu\text{mol} / \text{l}$	1.17 $\mu\text{mol} / \text{l}$

Die Autoren der Studie schlossen aus diesen Zahlen, dass nicht nur die infusionsabhängigen Nebenwirkungen in der kontinuierlichen Gruppe signifikant weniger auftraten, sondern dass auch die Niere von einer kontinuierlichen Infusion stark profitiert. Es brauchten signifikant mehr Studienteilnehmer die Behandlung in der ersten Gruppe aufgrund von NW ab. Zudem habe sich gezeigt, dass bei den meisten Patienten, unabhängig von der Gruppeneinteilung, die Nierenfunktion nach dem Ende der Studie wieder auf den Anfangsstand gebracht werden konnte. Ausgenommen davon waren zwei Patienten in der ersten Gruppe. Die Ergebnisse der Nierenwertmessungen wurde mit jenen von Walsh et al. verglichen, welche Infusionen mit Amphotericin B Deoxycholat und lipso-males Amphotericin B an 687 Patienten durchführten. In dieser Studie litten beide Gruppen an erhöhten Kreatinin Werten, jedoch zeigten sich diese deutlicher in der Gruppe, welche mit Amphotericin B Deoxycholat (über 24 Stunden?) behandelt wurde. Bezüglich der Elektrolytmessungen von Kalium, Natrium und Magnesium hat sich gezeigt, dass es in beiden Gruppen jeweils einen Mangel gab. In der ersten Gruppe zeigte sich dieser aber ein wenig deutlicher.

Die gemessenen CRP – Werte fallen deutlich zugunsten der zweiten Gruppe aus. Während das CRP in dieser Gruppe bereits nach den ersten 24 Stunden fiel, stieg es in der ersten Gruppe in ersten 48 Stunden signifikant an, bevor es am dritten Tag deutlich fiel. Während die Patienten der zweiten Gruppe bereits nach den ersten 24 Stunden deutlich weniger an Fieber litten, brauchten die Teilnehmer der ersten Gruppe länger. Am dritten Tag nach der Behandlung litten noch circa 9 % der zweiten Gruppe und circa 13% der ersten Gruppe an Fieber.

Bezüglich der Effizienz wurden die drei Parameter Mortalität, ein Ausbruch der Pilzinfektion während der Behandlung und ein Nachweis des Pilzes im Blut betrachtet. Wie oben beschrieben überlebten mehr in der zweiten Gruppe. Nach drei Monaten lebten in der ersten Gruppe noch 70 %, in der zweiten Gruppe noch 90 %, was einen beachtlichen Unterschied darstellt. Eine Fungämie oder ein Ausbruch wurde bei niemandem beobachtet. Ausgenommen der Patienten, welche verstarben oder die Behandlung unterbrochen werden musste, erholten sich alle von der Neutropenie.

Eriksson et al. kamen nach der Studie zu folgendem Schluss: „Kontinuierliche Infusionen von Amphotericin B reduziert die Nierentoxizität und die Infusionsabhängigen Nebenwirkungen ohne die Mortalität zu erhöhen.“ Die Autoren der Studie empfehlen deshalb die Infusion über 24 Stunden bei jedem einzelnen Patienten in Betracht zu ziehen.

4.2 Fallbeispiel

Die Patientin, welche in diesem Fallbericht beschrieben wird, ist aktuell 50 Jahre alt und stammt ursprünglich aus Spanien. Ihre Grunderkrankung ist, wie bei vielen Patienten mit einer IA, eine akute myeloische Leukämie. Am Ende der Patientenbeschreibung sind die Ereignisse, der Übersicht halber, tabellarisch nach Datum festgehalten.

Die Patientin war bis zur Erstdiagnose am 23. Februar 2010 selten krank. Sie hatte einzig 2008 eine Abklärung beim Dermatologen. Anfangs Februar 2010 litt die Patientin unter Fieber und einem Infekt der oberen Atemwege mit Halsschmerzen, weshalb sie ihre Hausärztin aufsuchte. Diese behandelte sie symptomatisch mit einem Antibiotikum und NSAR. Obwohl die Halsschmerzen daraufhin besserten, klang das Fieber nicht vollständig ab. Zudem bemerkte die Patientin eine Schwäche, welche ihr vor der Erkrankung nicht aufgefallen sei. Sie wurde deshalb bei der Hausärztin am 22. Februar 2010 erneut vorstellig. Aufgrund einer Blutbild – Untersuchung mit einem deutlichen Anstieg der Leukozyten, überwies die behandelnde Hausärztin die Patientin unverzüglich zu einem externen Hämatologen. Nach einer Knochenmarks – Punktion durch den Spezialisten konnte die Diagnose einer akuten Leukämie erstmals gestellt werden. Daraufhin überwies er die Patientin sofort ins USZ zur weiteren Abklärung. Auf dem Notfall in Zürich zeigte sich eine 151cm grosse, 53 kg schwere Patientin mit Fieber von 38.3° C und einem auffälligen Rachenbefund. Dieser war gerötet und an der Zunge zeigte sich eine Aphte. Zudem litt Sie an einem Schnupfen mit behinderter Nasenatmung. Palpatorisch waren die Lymphknoten in der Halsregion vergrössert und dem Untersucher fielen bläschenartige Veränderungen der Haut im Bereich der Lippen und der Nase auf, weshalb bei Verdacht auf eine Herpes – Infektion mit Valtrex begonnen wurde. Anamnestisch berichtete die Patientin zudem von der typischen B – Symptomatik mit Nachtschweiss und Gewichtsverlust seit Anfangs Februar 2010. Es zeigten sich weder anamnestisch noch klinisch weitere Besonderheiten. Die Patientin arbeitete bis zu diesem Zeitpunkt zu 100% als Köchin. Allergien, Nikotin- oder Alkoholabusus sowie Tropenaufenthalte wurden verneint. Es wurden auch weder im EKG noch im Lungen –

Röntgen Auffälligkeiten festgestellt. Ebenso das CT, welches am nachfolgenden Tag durchgeführt wurde, biete ausser den vergrösserten Lymphknoten keine thorakalen Infiltrate oder Ergüsse. Die durchgeführte Echokardiographie war ebenso blande. Das Labor auf dem Notfall zeigte ein erniedrigtes Hämoglobin von 9.6 g / dl, Leukozyten von $80.91 \times 10^3 / \text{ul}$, neutrophile Granulozyten von $0.31 \times 10^3 / \text{ul}$, ein CRP von 236 ng / l und viele Blasten im Blut. Es wurde sogleich mit Cefepime i.v. gestartet sowie ein abschwellendes Nasenspray (Otrivin) zur symptomatischen Behandlung verordnet. In der anschliessenden Knochenmarks – Punktion wurde die Leukämie anhand verschiedener Parameter genauer unter die Lupe genommen, um eine optimale Chemotherapie zu verfolgen. Die Diagnose lautete schliesslich AML Typ M1 mit einem intermediären Risiko, was eine Chemotherapie nach dem Hovon / Sakk 92 Schema zur Folge hatte. Am 25. Februar 2010 wurde die Chemotherapie mit Idarubicin und Cytarabin gestartet. Dieser erste Induktionszyklus dauerte bis zum 27. März 2010. Zusätzlich wurden Esomeprazol – und Norethisteron – Tabletten verschieben. Intravenös verabreichtes Navoban sollte zudem gegen das Zytostatika bedingte Erbrechen wirken. Neu wurde ab diesem Tag auch Cytosar i.v. verabreicht. Die Medikamente in Reserve wie beispielsweise Dafalgan werden hier nicht im Einzelnen aufgezählt.

Die Patientin reagierte auf die Chemotherapie mit Inappetenz und gelegentlich Nausea mit seltenem Erbrechen. Zusätzlich entwickelte Sie sogleich am ersten Tag der Chemotherapie in der Neutropenie Fieber bis 40° C. Bis zum 27. Februar 2010 änderte sich ausser einem sinkenden CRP und einem leicht sinkenden Kreatinin Wert kaum etwas. Die GFR war mit über 60ml / min im Normbereich. Das an diesem Tag durchgeführte CT zeigte eine Sinusitis, weshalb mit Fungizone i.v. über 24 Stunden begonnen wurde. Die Dosis betrug zu Beginn 50mg über 24 Stunden, ab dem 7. März 60mg über 24 Stunden, ab dem 10. März 70mg über 24 Stunden und ab dem 16. März 80mg über 24 Stunden. Bis zum 1. Mai 2010 wurde die Dosis langsam ausgeschlichen. Aufgrund des steigenden CRP am 28. Februar 2010 wurde ein erneutes CT durchgeführt und eine ausgedehnte Pansinusitis festgestellt. Die Schleimhautschwellungen fand man im Bereich aller Nasennebenhöhlen, mit Ausnahme des linken Sinus frontalis, sowie im osteomeatalen Bereiches und des Recessus frontalis. Die AML konnte hier nicht nachgewiesen werden. Es wurde sogleich mit Zovirax und Tazobac gestartet. Da das Fieber bis zum 2. März nicht besserte, wurde von Tazobac auf Meronem umgestellt. Die GFR lag zu diesem Zeitpunkt noch immer über 60ml /min, das CRP bei 266 und die Neutrophilen bei $0.01 \times 10^3 / \text{ul}$. Die Nasenproblematik zeigte subjektiv keine Besserung. Im

Verläufe der nächsten Tage wurde zusätzlich bei persistierendem Fieber Ciproxin und für die Schleimhautschwellung Cortison verordnet. Das Labor blieb meist unverändert, doch die subjektive Problematik der Nase nahm zu. Im CT vom 9. März sah man eine deutliche Zunahme des Vorbefundes, weshalb man am 10. März mit Voriconazol i.v. startete. Zuerst mit 200mg alle 12 Stunden, ab 17. März 300mg alle 12 Stunden, bis man am 23. März schliesslich auf Tabletten umstieg. 200mg Tabletten à 1,5 -0 – 1.5 -0, ab dem 31. März 2-0-2-0 bis zum 7. April 2010. Die Dosis wurde am 17. März gesteigert, da der Voriconazolspiegel bei 0.4ng / l lag (Ziel 1 – 6 ng / l), der Wert sank bis zum 19. März trotzdem auf 0.3 ng / l. Die Knochenmarkspunktion am 19. März 2010 zeigte eine komplette Remission der AML und die Patientin kam am 20. März aus der Aplasie heraus. Die GFR war zu diesem Zeitpunkt immer noch stabil und das Fieber hatte sich gelegt. Das CRP war mit 91 ng / l noch deutlich erhöht, doch sichtbar im Sinkflug.

Aufgrund der weiterhin stark subjektiv störenden nasalen Problematik, wurde am 24. März 2010 die Indikation zur operativen Sanierung gegeben. Während der Operation fand man viel eitriges Sekret, welches man ausräumte und eine Probe ins Labor schickte. Gewisse Anteile der Knochen, wie beispielsweise die untere Muschel, waren bereits zermürbt oder ganz aufgelöst. Nach einer Biopsie Entnahme wurden schliesslich Anteile des Ethmoids entfernt, die Nasenmuscheln resektiert und eine Infundibulotomie durchgeführt. Die Ergebnisse der Proben waren folgendermassen: In der nativen Mikroskopie sowie der PAS wurden Hyphen nachgewiesen. In der Kultur wuchsen *A. flavus* und *A. niger*, wobei das Wachstum von *A. niger* im Rahmen einer Kontamination interpretiert wurde. Die Sensibilitätsprüfung für *A. flavus* fiel positiv für Voriconazol und Posaconazol aus. Mucorales Wachstum wurde auch nach längerer Bebrütung nicht gefunden. Die Diagnose diffuse, teils gefässinvasive Pilzinfektion mit Nekrosen des Gewebes und Knochenarrosionen (ohne Nachweis einer AML Infiltration) konnte gestellt werden.

Da der Voriconazolspiegel am 26. März 0.1 ng / l betrug, wurde die orale Dosis wie oben erwähnt angepasst auf 2- 0-2-0 Tabletten à 200mg, was einen Anstieg auf 1.9 ng / l bewirkte. Bis zum 6. April 2010 musste sich die Patientin vielen Nasenspülungen unterziehen und allfällige Krusten entfernen. Nach den Behandlungen konnte Sie wieder frei durch die Nase atmen, doch stellte die behinderte Nasenatmung noch immer eine Problematik dar. In dieser Zeit hatte Sie weder Fieber, noch entwickelte sich eine Niereninsuffizienz. Das CT dieses Tages zeigte eine Zunahme des Pilzinfektes, weshalb man die Dosen und die Dauer des zweiten Induktionszyklus verkürzte. Dieser begann

am 10. April 2010 mit Cytosar und Idarubicin und endete am 15. April 2010. Zusätzlich bekam die Patientin ab dem 13. April Voriconazol Tabletten à 200mg 2-0-2-0 bis zum 28. Mai 2010. Während dem 27. April bis 5. Mai wurde es zwischenzeitlich reduziert auf 1.5 -0-1.5-0, da der Spiegel am 23. April auf 9 ng / l gestiegen war. In der nachfolgenden Aplasiezeit vom 19. – 30. April, bekam die Patientin während zweier Tage Fieber bis 39°C, welches aber auf Tazobac sofort ansprach. Zudem erhöhte sich auch das CRP in der selbigen Zeit, fiel danach aber sofort wieder. Die GFR fiel einmalig auf 51ml /min. Sie erholte sich innerhalb einiger Stunden wieder. Am 1. Mai wurde wie oben erwähnt, Fungizone gestoppt, da die Patientin aus der Aplasie gekommen und das CRP regredient war und Sie über persistierende Übelkeit klagte. Bis zum 3. Mai 2010 konnten im Bereich der Nase wieder viele Krusten entfernt werden, die Patientin hatte jedoch noch immer Mühe beim atmen. Auch die Inappetenz mit Nausea und gelegentlichem Erbrechen machten ihr noch zu schaffen. Im Verlaufs – CT des 3. Mai 2010 sah man eine Remineralisierung der bekannten Knochenarrosionen und eine leicht regrediente Obliteration der Nasennebenhöhlen. Der Voriconazolspiegel lag zu dieser Zeit bei 0.4ng / l und die Patientin klagte noch immer über Übelkeit. Sie konnte schliesslich am 5. Mai 2010 erstmals das Spital wieder verlassen.

Vor der Konditionierungsphase welche vom 28. Mai bis 3. Juni 2010 stattfand, wurden verschiedene Untersuchungen angeordnet. Das Verlaufs – CT der NNH zeigte eine Befundregredienz. Im Nasenabstrich und der anschliessenden Kultur wurden keine Pilze gefunden. Die Patientin fühlte sich bis anhin sehr wohl, doch noch immer hatte Sie die subjektive Nasenproblematik. Zudem litt sie seit kurzem unter einem oberen Atemwegsinfekt, welcher positiv auf Rhinoviren war. Um Interaktionen mit dieser Chemotherapie zu vermeiden, wurde statt Voriconazol Caspofungin verordnet. In der folgenden Aplasiezeit, welche am 20. Juni endete, wurden beide Antimykotika gegeben. Das Caspofungin startete man am 28. Mai und endete am 21. Juni. Einen Tag lang wurden 70mg parenteral verabreicht, danach 50mg alle 24 Stunden i.v. Voriconazol begann man am 4. Juni und endete man am 29. Juni. Die ersten beiden Tage wurde 400mg alle Stunden per os verabreicht, danach 200mg systemisch parenteral alle 12 Stunden. Ab dem 8. Juni 200mg systemisch parenteral alle 8 Stunden und ab dem 23. Juni systemisch parenteral 300mg alle 12 Stunden. Danach erhielt die Patientin Tabletten à 200mg 1-1-1-0, welche ab dem 22. Juli auf 1-0-1-0 reduziert wurde. Das Medikament wurde schliesslich am 6. März 2012 endgültig gestoppt. Zusätzlich erhielt die Patientin im Juli 2010 über einige Tage Amphotericin B Tabletten à 100mg 2-2-2-2.

Zwischen der Konditionierungsphase und der geplanten Stammzelltransplantation am 4. Juni fühlte sich die Patientin soweit gut. Der eingefangene Halsinfekt störte sie gelegentlich. Während dieser Zeit bekam sie weder Fieber, noch zeigten sich beeinträchtigte Nierenwerte. Auch im Thoraxröntgen zeigten sich keine pulmonalen Infiltrate. Nach der allogenen peripheren HLA identischen Stammzelltransplantation äusserte die Patientin zunehmend epigastrische Schmerzen mit Nausea und Emesis, welche schliesslich im Rahmen des viralen Infektes als Begleithepatopathie interpretiert wurden. Im Verlaufs – CT vom 23. Juni 2010 konnte die Pansinusitis nicht mehr sicher nachgewiesen werden, obwohl die Patientin noch immer über Nasenbeschwerden klagte. Bis anhin blieb die GFR in einem stabilen Bereich und der Voriconazolspiegel stellte sich auf 3.1 ng / l ein. Die epigastrischen Schmerzen der Patientin besserten kaum. Zudem stiegen die Leberwerte im Juli 2010 an, weshalb man eine Leberbiopsie durchführte, um eine GvHD auszuschliessen, welches schliesslich auch gelang. Im Rahmen dieser Schmerzen erniedrigte sich die GFR auf bis zu 31ml /min während einigen Tagen. Aufgrund der Bauchschmerzen, welche sich im September noch verschlimmerten, rückte die Nasenproblematik in den Hintergrund. Die Patientin befand sich immer noch in Remission bezüglich der AML, doch stellten sich die Bauchschmerzen im September 2010 als eine Cholezystolithiasis mit einer Cholezystitis heraus. Nach einer anfänglichen Antibiotika Therapie wurde die Gallenblase operativ entfernt.

Die Verlaufs – CT's am 10. September 2010 und am 9. Mai 2011 zeigten einen regredienten Befund. An beiden Daten nahm die Patientin 200mg Tabletten à 1-0-1-0. Die GFR zeigte sich äussert stabil und der Patientin ging es laufend besser. Im CT am 15. November 2011 konnte keine Pansinusitis mehr diagnostiziert werden. Im Verlaufe der letzten Monate entwickelte die Patientin noch eine Polyarthralgie in den Händen sowie einen Vitamin D Mangel. Das aktuelle CT vom 22. August 2013 lieferte wie bei der Voruntersuchung keinen Hinweis für eine Pansinusitis und die Patientin befindet sich noch immer in einer kompletten Remission der AML. Eine Sekundärprophylaxe mit Voriconazol wurde bei der Patientin nicht durchgeführt.

Zur Übersicht sollen hier nochmals die wichtigsten Eckdaten aufgeführt werden:

24. Februar 2010: Erstdiagnose einer akuten myeloischen Leukämie mit Fieber, Nasenatmungsbehinderung und Halsschmerzen und Aplasie. Eintritt via Notfall ins USZ.

25. Februar 2010: Beginn Induktionstherapie mit Idarubicin und Cytarabin. Anschließend Fieber in der Neutropenie.
27. Februar 2010: Diagnose einer Sinusitis im NNH CT, Beginn mit Fungizone i.v. über 24 Stunden (Dosis: 50mg über 24 Stunden). Zusätzlich Zovirax und Tazobac.
2. März 2010: Erstdiagnose der Pilzpansinusitis im NNH CT. Bei persistierendem Fieber über 72 Stunden Umstellung von Tazobac auf Meronem.
7. März 2010: Erhöhung Fungizone i.v. auf 60mg über 24 Stunden.
9. März 2010: Das NNH CT zeigt zunehmende Schleimhautschwellungen.
10. März 2010: Erhöhung Fungizone i.v. auf 70mg über 24 Stunden. Beginn Voriconazol i.v. (Dosis: 200mg alle 12 Stunden).
12. März 2010: Komplette Remission der AML in der Knochenmarkspunktion.
16. März 2010: Erhöhung Fungizone i.v. auf 80mg über 24 Stunden.
17. März 2010: Erhöhung Voriconazol i.v. auf 300mg alle 12 Stunden.
20. März 2010: Ende Aplasiezeit.
23. März 2010: Umstellung Voriconazol i.v. auf Tabletten (Dosis: 200mg 1.5-0-1.5-0).
24. März 2010: Operative Sanierung der NNH mit der Diagnose diffuse, teils gefässinvasive Pilzinfektion mit <i>A.flavus</i> und Kontamination mit <i>A.niger</i> . Durchführung einer Conchotomie, Infundibulotomie und einer partiellen Ethmoidektomie. Diagnose mittels Hyphen in der Direktmikroskopie und der PAS sowie der Kultur und der Pathologie (Gewebeprobe aus der Wunde). <i>A. flavus</i> sensibel auf Posaconazol und Voriconazol.
31. März 2010: Erhöhung Voriconazol Tabletten 200mg auf 2-0-2-0.
6. April 2010: Im NNH CT Verdacht auf eine Zunahme des Pilzinfektes.
7. April 2010: Stopp Voriconazol Tabletten.
9. April 2010: Zweiter Induktionszyklus mit Cytosar und Idarubicin in reduzierter Dosis und Dauer aufgrund der persistierenden Pansinusitis. Ende April zwei Tage Fieber in der Neutropenie.
13. April 2010: Beginn Voriconazol Tabletten (Dosis: 200mg 2-0-2-0).
19. April 2010: Beginn Aplasiezeit.

27. April 2010: Beginn Reduktion Fungizone i.v. über 24 Stunden. Reduktion Voriconazol Tabletten 200mg auf 1.5-0-1.5-0.
30. April 2010: Ende Aplasiezeit.
1. Mai 2010: Stopp Fungizone.
3. Mai 2010: Im NNH CT abnehmende Obliteration der NNH.
5. Mai 2010: Erhöhung Voriconazol Tabletten 200mg auf 2-0-2-0. Patientin darf erstmals aus dem Spital austreten.
18. Mai 2010: Entnahme Nasenabstrich: Keine Pilze in der Kultur nachweisbar.
19. Mai 2010: Im NNH CT deutliche Abnahme der Schleimhautschwellung.
27. Mai 2010: Spitaleintritt. Entnahme Nasenabstrich: Keine Pilze in der Direktmikroskopie, der PAS und der Kultur nachweisbar, auch nicht nach längerer Bebrütungsphase. Zusätzliche Diagnose eines viralen Infektes der oberen Atemwege, mit Nachweis von Rhinoviren. Komplikation des Infektes: Begleithepathopathie und Neutropenie.
28. Mai 2010: Stopp Voriconazol Tabletten aufgrund möglicher Interaktion mit Busulfan. Beginn Caspofungin systemisch parenteral (Dosis: 70mg 1malig).
29. Mai 2010: Reduktion Caspofungin systemisch parenteral auf 50 mg alle 24 Stunden.
Ende Mai 2010: Die Patientin ist erstmals kurze Zeit symptomfrei bezüglich der nasalen Problematik.
28. Mai – 3. Juni 2010: Konditionierungsphase mit RIC Fludarabin, Busulfan und ATG. Anschliessend Doppeltherapie in der Aplasie mit Voriconazol und Caspofungin.
4. Juni 2010: HLA identische periphere Stammzelltransplantation. Anschliessend Fieber für zwei Tage, welches mit Cefepime sofort unter Kontrolle war. Beginn Voriconazol Tabletten (Dosis: 400mg alle 12 Stunden). Beginn epigastrischer Schmerzen, weshalb die nasale Problematik lange in den Hintergrund rückt.
5. Juni 2010: Umstellung Voriconazol Tabletten auf systemisch parenteral (Dosis: 200mg alle 12 Stunden).
8. Juni 2010: Erhöhung Voriconazol systemisch parenteral auf 200mg alle 8 Stunden.

17. Juni 2010: Beginn Aplasiezeit (Doppeltherapie mit Caspofungin und Voriconazol).
20. Juni 2010: Ende Aplasiezeit.
21. Juni 2010: Stopp Caspofungin systemisch parenteral.
23. Juni 2010: Im NNH CT keine sicheren Hinweise mehr für eine Pansinusitis. Änderung der Verabreichungszeit von Voriconazol systemisch parenteral (Dosis: 300mg alle 12 Stunden).
26. Juni 2010: Umstellung Voriconazol systemisch parenteral auf Tabletten (Dosis: 200mg 1-1-1-0).
29. Juni 2010: Spitalaustritt.
Anfangs Juli 2010: Amphotericin B Tabletten (Dosis: 100 mg 2-0-2-0).
6. Juli 2010: Stopp Amphotericin B Tabletten.
12. Juli 2010: Erhöhung der Leberenzymwerte, DD medikamentös (Voriconazol), GVHD, infektiös.
22. Juli 2010: Reduktion Voriconazol Tabletten 200mg auf 1-0-1-0, Diagnose arterielle Hypertonie, DD medikamentös (Ciclosporin, Prednison).
29. Juli 2010: Diagnose Unguis incarnatus Fuss rechts Dig. I sowie Nageldystrophie (Kultur: Kein Pilz nachweisbar).
8. September 2010: Spitaleintritt, Diagnose: Cholezystitis, Cholezystolithiasis und Gallenblasenhydrops.
10. September 2010: Im NNH CT stationärer bis regredienter Befund der NNH.
13. September 2010: Spitalaustritt.
19. Oktober 2010: Spitaleintritt.
26. Oktober 2010: Laparoskopische Cholezystektomie.
17. November 2010: Schmerzen der Finger, DD GVHD, Arthropathie, Vfend (Syn. Voriconazol).
1. Dezember 2010. Verdacht auf Infektion mit Herpes zoster (Dermatom thorakal 1 links betroffen, Therapie mit Valtrex).
7. Dezember 2010: Spitalaustritt.

9. Mai 2011: Im NNH CT minimaler Restbefund sichtbar.
15. November 2011: Keine Anzeichen für eine Pilzpan sinusitis im CT NNH.
6. März 2012: Stopp Voriconazol Tabletten.
11. Juli 2012: Diagnose Vitamin D Mangel.
8. August 2012: Schmerzen der Finger als Polyarthralgie unklarer Genese beurteilt.
13. Juni 2013: In der Knochenmarkspunktion komplette Remission der AML.
22. August 2013: Keine Anzeichen für eine Pilzpan sinusitis im NNH CT.

4.3 Durchgeführte Studien bis heute

Allgemein ist zu bemerken, dass es nicht viele Studien gibt, die sich mit der Effizienz der kontinuierlichen Infusion bei bewiesenen invasiven Aspergillusinfektionen befasst.

Einer der wichtigsten Studien nach Eriksson et al. wurde von Imhof et al. (REF Nr) durchgeführt, welche 2003 veröffentlicht wurde. Unter dem Titel „Continuous Infusion of Escalated Doses of Amphotericin B Deoxycholate: An Open - Label Observational Study“ wurde sie auch als ABSES II bekannt. Die Autoren befassten sich mit dem Thema der Dosiserhöhung von Amphotericin B Deoxycholat von 1mg / kg / Tag auf bis zu 2mg / kg / Tag bei 33 Patienten mit wahrscheinlichen, möglichen und bewiesenen Pilzinfektionen. Die Patienten waren im Schnitt 54.4 Jahre alt und 45% der Teilnehmer war weiblich. Die meisten litten an einer AML. Bei 14 Patienten konnte eine Dosis von 1.5mg / kg / Tag (1. Gruppe) erreicht werden, bei neun Patienten eine Dosis von 1.75mg / kg / Tag (2. Gruppe) und bei zehn Patienten eine Dosis von 2mg / kg / Tag (3. Gruppe). Voraussetzung für die Erhöhungen waren eine stabile Nierenfunktion sowie keine schweren infusionsabhängigen Nebenwirkungen. In jeder Gruppe waren es immer zwei Patienten, welche länger brauchten um die Zieldosis zu erreichen. In der ersten Gruppe war eine Erhöhung des Serumkreatinins die Ursache, anzumerken, dass beide Patienten zusätzlich Aminoglykoside erhielten. In der zweiten Gruppe waren es einerseits eine Erhöhung der Leberenzyme und andererseits eine Erhöhung des Kreatinins. In der letzten Gruppe kam es zu nierentoxischen Schädigungen, auch hier anzumerken, dass die beiden Pa-

tienten Flucytosine und Aminoglykoside einnahmen. Nach dem Ende der Erhöhung wurde die Zieldosis noch für unterschiedliche Zeit beibehalten. Bei vier Patienten musste sie reduziert werden, alle nahmen entweder Aminoglykoside oder Vancomycin. Fast jeder fünfte Teilnehmer klagte über die typischen infusionsabhängigen NW. Während der Therapie sank die Kreatinin-Clearance bei 82% der Teilnehmer. Bei nur einem Teilnehmer musste die Dosiserhöhung schliesslich aufgrund dieses Wertes gestoppt werden. Eine Nierenersatztherapie war jedoch nicht notwendig. Nach dem Ende der Therapie verschlechterte sich die Nierenfunktion immer noch ein wenig weiter. Während der Behandlung verstarben neun Personen, vier in der ersten, zwei in der zweiten und drei in der dritten Gruppe. Zwei Monate nach dem Ende der Therapie verstarben nochmals zwei Patienten. Bei allen elf Personen war die Grunderkrankung die Ursache und nicht die Pilzinfektion. Die Hauptschlussfolgerung dieser Studie war, dass eine Erhöhung der Dosis bei den meisten Patienten toleriert wird.

.

5. Schlussfolgerung

Die erworbenen Daten aus dem Fallbeispiel werden separat angesehen in den drei Blöcken Effizienz / Wirksamkeit, infusionsabhängige Nebenwirkungen und Nierentoxizität.

Effizienz / Wirksamkeit:

Nach der Verdachtsdiagnose einer Pilzinfektion begann man sofort mit Amphotericin B i.v. 50mg über 24 Stunden. Nach dem Sichern der Diagnose im CT wurde die Dosis auf 80mg gesteigert und zusätzlich Voriconazol verabreicht. Klinisch sowie Bildgebend sah man danach keine Besserung sondern eher eine Verschlechterung. Deshalb entschied man sich, die NNH zu operieren. Trotzdem sah man nachher noch eine geringfügige Zunahme des Prozesses. Erst Anfangs Mai – nach dem Absetzen von Amphotericin B i.v. – sah man eine Besserung der Infektion. Um ein erneutes aufflammen zu verhindern, wurde die zweite Chemotherapie verkürzt und in der Dosis reduziert, während in der Aplasiezeit nach der Stammzelltransplantation eine Kombinationstherapie mit Caspofungin und Voriconazol durchgeführt wurde. Ende Mai bemerkte die Patientin auch klinisch eine Besserung. Am 15. November 2011, circa 22 Monate nach der Diagnosestellung, war erstmals keine Pilzinfektion mehr im CT zu finden, weshalb das Voriconazol vier Monate später abgesetzt wurde. Bis heute ist die Patientin klinisch und radiologisch unauffällig.

Die Patientin ist aktuell sowohl von der AML wie auch von der Pilzpansinusitis geheilt. Die Effizienz der erfolgten Behandlung ist somit unbestritten. Es stellen sich einige Fragen, die sich aufgrund der Komplexität des Falles nicht beantworten lassen: Wäre die Pilzinfektion nur mit Amphotericin B Deoxycholat zu behandeln gewesen, hätte die Dosis mehr betragen? Nach der Studie von Imhof et al. hätte die Dosis circa 106 mg i.v. betragen können (2mg / kg / T bei circa 53kg). Oder hätte man die Patientin aufgrund des progressiven Infektes früher operieren sollen? Aufgrund der fehlenden Studien zu Therapien mit Amphotericin B i.v. über 24 Stunden in Kombination mit chirurgischen Eingriffen, sollte in diesem Bereich unbedingt weiter geforscht werden.

Infusionsabhängige Nebenwirkungen:

Das Thema Nausea und Emesis war für viele Monate ein Problem der Patientin. Es ist schwierig einzuschätzen, wie weit dies von der Infusion mit Amphotericin B abhängig war. Die Patientin bekam die Fungizone Infusion über 24 Stunden vom 28. Februar 2010 bis zum 01. Mai 2010. Auch nach dem Beenden der Therapie klagte Sie über Übelkeit und Erbrechen. Erst gegen Ende des Jahres 2010 nahmen die Beschwerden kontinuierlich ab. Auch ein Zusammenhang zwischen der Chemotherapie sowie der Cholezystitis inklusive Cholezystolithiasis mit dem Thema liegt klar auf der Hand. Welche Ursache nun am meisten für die Übelkeit zuständig war, ist nicht zu eruieren.

Bezüglich des Fiebers konnte man deutlich sehen, dass die Patientin erst Anfangs März richtig entfieberte, was nach dem Eintritt circa vier Wochen entspricht. Trotz einer kontinuierlich angepassten Antibiotikatherapie bekam man die Temperatur nicht in den Griff. Auch hier ist nicht zu eruieren, ob das Fieber eher von der Infusion kommt, von der noch florierenden Pilzinfektion oder von der Chemotherapie. Nach dem zweiten Induktionszyklus bekam sie während zweier Tage Fieber, welches aber sofort unter Kontrolle war. Zu diesem Zeitpunkt hatte man die Pilzinfektion bereits operativ saniert, die Infusion lief aber noch. Ein NNH CT wurde zu dieser Zeit nicht durchgeführt, um den Stand der Infektion zu sehen. Während der Konditionierungsphase war das Thema Fieber kein Problem, die Patientin hatte noch einmalig 38.8°C am Tage der Transplantation. Zu diesem Zeitpunkt lief die Infusion bereits nicht mehr und im NNH CT sah man bereits eine Abnahme des Befundes. Fazit: Die erste Fieberkurve kann sich sowohl über die Infusion, wie auch über die Pilzinfektion oder die Chemotherapie erklären lassen. Die zweite Fieberproblematik war deutlich kürzer und man kann sie auf die Infusion und die Chemotherapie zurückführen. Ob die Pilzinfektion zu diesem Zeitpunkt etwas damit zu tun hatte, kann man ohne ein verfügbares CT nicht feststellen. Die einmalige und dritte Fiebererhöhung während eines Tages kann man auf die Chemotherapie zurückführen, eventuell noch auf die Pilzinfektion, welche bereits am abklingen war. Die Infusion war zu diesem Zeitpunkt seit längerem beendet.

Schüttelfrost wurde von der Patientin selber nie aktiv erwähnt.

Nierentoxizität:

Die Nierenfunktion der Patientin wurde kontinuierlich überwacht und stellte praktisch nie ein Problem dar. Änderungen der GFR fand man gegen Ende der Therapie mit i.v. Am-

photericin B. Am 28. April 2010 sank die GFR auf 51 ml /min, wobei man einen Tag vorher mit dem Ausschleichen der Therapie begonnen hatte. Man kann nun darüber spekulieren ob das Nierenversagen zugenommen hätte, wäre die Therapie weitergeführt worden. Man hat aber deutlich gesehen, dass innerhalb der neun Wochen Therapie, die Nieren erst am Ende in Mitleidenschaft gezogen wurden.

6. Ethik

Die Arbeit wurde vor Beginn der zuständigen Ethikkommission im Kanton Zürich vorgelegt (KEK-ZH-2013-0406). Nach der positiven Rückmeldung, konnte der Patient / die Patientin mit Hilfe von KISIM und geeigneten ICD Codes am Universitätsspital Zürich gesucht werden. Zusätzlich wurde mit Hilfe von Fachärzten des Universitätsspitals Zürich nach entsprechenden Patienten gesucht.

Nachdem die Patientin anhand der zu erfüllenden Kriterien gefunden wurde, konnte ihr Einverständnis mündlich sowie schriftlich eingeholt werden. Die Patientin wurde im Rahmen der Einverständniserklärung mündlich und schriftlich über den Sinn und Zweck dieser Masterarbeit sowie über ihre eigenen Rechte aufgeklärt. Zusätzlich wurde explizit auf die Anonymisierung Ihrer Daten hingewiesen.

7. Literaturverzeichnis

1. The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/>
2. The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/aspergillosisframeset.html>
3. The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/abpaframeset.html>
4. The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/aspergillomaframeset.html>
5. The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/safsframeset.html>
6. The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/secure/treatment/IPA.php>
7. Doctor fungus. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/aspergillus/aspergillosis.php>
- 8.

The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/>

The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.aspergillus.org.uk/aspergillosisframeset.html>

Doctor fungus. Zugriff am 03.03.2012 unter <http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/aspergillus/aspergillosis.php>

Marr, K.A., Patterson T., and Denning D., *Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy*. Infect Dis Clin North Am, 2002. **16**(4): p. 875-94.

Garnacho – Montero, J., et al., *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient*. Rev Esp Quimioter, 2013. **26**(2): p. 173-88

Tragiannidis, A., et al., *Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(2): p. 258-67

Chakrabarti, A., and Singh R., *The emerging epidemiology of mould infections in developing countries*. Curr Opin Infect Dis, 2011. **24**(6): p. 521-6

Van Der Linden, J.W., Warris A., and Verweij P.E., *Aspergillus species intrinsically resistant to antifungal agents*. Med Mycol, 2011. **49**(Suppl 1): S82-9

Sherif, R., and Segal B.H., *Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications*. Curr Opin Pulm Med, 2010. **16**(3): p. 242-50

Tunnicliffe, G., et al., *Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis*. Respir Med, 2013. **107**(8): p. 1113-23

Kono, Y., et al., *The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis*. Respir Med, 2013. **107**(7): p. 1094-100

Morrissey, C.O., et al., *Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(6): p. 519-28

White, P.L., et al., *Evaluation of real-time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(5): p. 1510-6

Speich, R., et al., *Tolerability, safety and efficacy of conventional amphotericin B administered by 24-hour infusion to lung transplant recipients*. Swiss Med Wkly, 2002. **132**(31-32): p. 455-8

Doctor fungus. Zugriff am 03.03.2012 unter
http://www.doctorfungus.org/thedrugs/Ampho_Deoxycholate.php

The Aspergillus website. Zugriff am 03.03.2012 unter
<http://www.aspergillus.org.uk/secure/treatment/IPA.php>

8. Lebenslauf

Name, Vorname (n)	Kreis Yvonne
Geschlecht:	weiblich
Geburtsdatum:	18.04.1985
Heimatort und Kanton	Zihlschlacht-Sitterdorf (Thurgau)
Ausbildung:	1991 – 1997 Primarschule Neukirch, Thurgau 1997 – 2000 Sekundarschule Neukirch, Thurgau 2000 – 2003 Diplommittelschule an der thurgauischen Kantonsschule Romanshorn (Thurgau), Berufsfeld Gesundheit 2003 – 2005 Maturität an der thurgauischen Kantonsschule Romanshorn, (Thurgau), Schwerpunkt Biologie und Chemie Seit 2005 Medizinstudium Humanmedizin an der Universität Zürich

9. Erklärung über die Masterarbeit

Originalarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Originalarbeit handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich).

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum:

Name:

Vorname:

Unterschrift:*nur auf Printversion erforderlich*